



Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Trabalho Final de Mestrado Integrado em Medicina
6ºano

Epidermólise Bolhosa
Abordagem a um Caso Clínico

Discente: Rafael Costa Figueiredo (nº12633)

Orientadora: Dr.^a Ana Paula Mourato

Diretora do serviço de Pediatria: Prof. Doutora Maria do Céu Machado

Clínica Universitária de Pediatria

2013/2014

Índice

Resumo	2
Abstract.....	2
Introdução.....	3
Epidemiologia	4
Caso clínico	5
Fisiopatologia.....	9
Bases moleculares.....	11
Diagnóstico.....	11
Critérios de Diagnóstico	12
Diagnóstico diferencial	12
Terapêutica	13
Terapêuticas experimentais:	14
Prognóstico.....	14
Discussão	14
Prognóstico do doente.....	17
Conclusão	17
Agradecimentos	18
Referências bibliográficas.....	19

Resumo

A Epidermolise Bolhosa (EB) é uma doença genética rara (cerca de 19 casos por milhão de nascidos vivos), pouco conhecida da população em geral e da própria classe médica. Sendo, na maioria dos casos, uma doença congênita e incapacitante envolve um peso enorme na vida dos doentes afetados. Uma vez que ainda só estão disponíveis tratamentos de suporte para estes doentes, o diagnóstico correto e precoce da doença permite excluir patologias com possível cura ou tratamento específico.

Embora a clínica, em alguns casos, seja muito específica, o diagnóstico molecular através de mapeamento antigénico por imunofluorescência (IAM), microscopia de transmissão eletrónica (TEM) ou análise genética, permitem fazer o diagnóstico definitivo. O caso clínico descrito é relativo a um doente com Epidermolise Bolhosa Destrófica Recessiva (REDB), com manifestações clínicas desde o período neonatal que se enquadram no doente típico desta doença.

Abstract

Epidermolysis bullosa is a rare genetic disease (about 19 cases per million live births), poorly known by the general population and by the medical class itself. In the great majority of cases, it is a congenital and very disabling disease that involves a huge weight on the lives of affected patients. Since, only support treatment is available, the correct and premature diagnosis allows exclusion of diseases with possible cure or specific treatment

Although the clinical presentation, in some cases, is very specific, the molecular diagnosis through immunofluorescence antigenic mapping (IAM), electronic transmission microscopy (TEM) or genetic analysis to allow definitive diagnosis. The clinical case described is about a patient with Epidermolysis bullosa dystrophic recessive (rEBD), with clinical manifestations since the neonatal period that fall into the typical patient with this disease.

Introdução

A Epidérmolise Bolhosa (EB) refere-se a um conjunto bastante diverso, tanto feno como genotipicamente de dermatoses, caracterizadas por zonas de fragilidade dos tecidos epiteliais com consequente formação de bolhas e erosões após traumatismos menor.

A mais recente classificação da EB reconhece 4 tipos major que são baseados no nível ultraestrutural no qual se forma a lesão/bolha na membrana basal.^{1, 2}

Existem quatro tipos de EB: EB simples (EBS), juncional (EBJ), distrófica (EBD) e a síndrome de Kindler.² Estes quatro tipos são posteriormente divididos em mais de 30 subtipos em função do fenótipo, modo de hereditariedade e características genéticas.¹

Caracteristicamente, as lesões da EBS surgem a nível epidérmico.² Nos doentes com EBJ ou EBD o plano de clivagem acontece a nível da lâmina lúcida e sub-lâmina densa da membrana basal, respetivamente.¹ Na síndrome de *Kindler* podem ser observados planos de clivagem em vários níveis da membrana basal.³

Quanto às características clínicas da EB, de uma forma geral, consistem na fragilidade mecânica da pele e consequente desenvolvimento de bolhas, com formação de milia, cicatrizes (por vezes atróficas) e com ausência ou distrofia ungueal. Pode ser também encontrado tecido de granulação exuberante, querotoderma nas palmas das mãos ou plantas dos pés, localizado ou confluyente, assim como zonas de despigmentação. Menos frequentemente pode surgir alopecia variável, lesões halopapilóides e hipo ou hiperhidrose.⁷

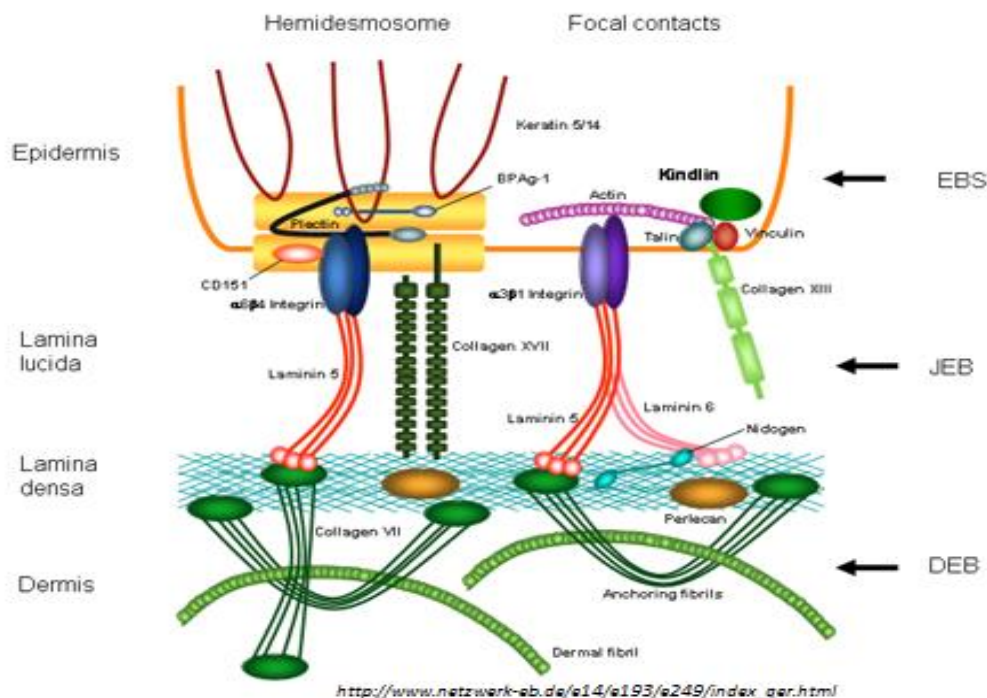


Figura 1

Estas características clínicas não têm, necessariamente, que surgir todas à nascença, mas com a progressão da idade podem emergir novos achados que apenas se desenvolvem vários anos após o início do quadro.

Nos doentes podem estar envolvidos outros órgãos para além da pele, como por exemplo, a dentição com hipoplasia dentária, o trato gastrointestinal, o aparelho músculo-esquelético, o coração e o trato genitoúrinário.¹

Epidemiologia

Embora não existam dados exatos sobre a prevalência e incidência da EB em Portugal, está a ser construído um banco de dados nacional. Atualmente a base de dados mais completa é a Norte Americana. De acordo com o *American National Epidermolysis Bullosa Registry*, foram registados cerca de 3,300 doentes com esta patologia clínica de 1986 a 2002. A partir deste estudo, foi realizada uma estimativa da prevalência nos EUA, constando em cerca de 19 casos por milhão de nados vivos. Esta prevalência foi bastante

similar a outros estudos efetuados noutros países, como o Canadá e alguns países europeus o que permitiu uma extrapolação para prevalência mundial. Neste estudo também não se observou aumento da frequência em qualquer subtipo de EB quanto ao género ou etnia.⁴⁻⁶ Relativamente aos tipos de EB, EBS é a forma mais comum (92%), seguida pela EBD (5%) e finalmente a EBJ (1%).¹

Caso clínico

O caso descrito é relativo a um rapaz, Pedro C.L.L., de raça caucasóide com 14 anos de idade, nascido a 26 de Junho de 1998 em Évora, residindo atualmente em Terrugem-Elvas.

O pai e a irmã de 19 anos são saudáveis e a mãe sofre de amaurose esquerda idiopática. A restante família não manifesta nenhuma patologia relevante. Negam história de doenças de carácter hereditário ou casos de consanguinidade. A gravidez do Pedro foi a terceira gestação, visto a primeira ter resultado numa interrupção involuntária durante o primeiro trimestre. A gestação do Pedro foi planeada, desejada e vigiada sem intercorrências. Devido a incompatibilidade cefalo-pélvica foi realizado o parto por cesariana. À nascença, o Pedro apresentava um Índice de Apgar 10/10, um peso de 3250g (percentil 25-50), comprimento de 49 cm (percentil 25-50) e perímetro cefálico de 36 cm (percentil 50-75).

Na segunda semana de vida, desenvolveu pequenas lesões na cavidade oral, tendo feito antibioticoterapia, sem evidência de melhoria clínica. Às três semanas de vida as mesmas lesões estenderam-se às coxas passando a ser seguido pela dermatologia no Hospital de Évora. Foi, nessa altura, encaminhado para o Hospital Pediátrico de Lisboa – D. Estefânia onde lhe foi efetuado o diagnóstico de Epidermólise Bolhosa Distrófica Recessiva, com base na sua apresentação clínica. Aos dois anos de idade por disfagia, realizou um estudo contrastado do trânsito esófago-gastro-duodenal que revelou uma estenose a nível do terço médio do esófago, sendo encaminhado para o Hospital Pediátrico de Coimbra onde manteve seguimento. Aos cinco anos de idade por agravamento da

disfagia, realizou a primeira dilatação esofágica. Um ano depois, contraiu varicela da qual resultaram inúmeras cicatrizes atróficas no local das lesões anteriores.

Em 2010, com 12 anos de idade, devido às alterações morfológicas das mãos realizou cirurgia plástica, tendo sido feito retração cicatricial dos dedos, retração palmar de todos os dedos e de um espaço interdigital. Foram realizadas também cinco plastias em Z.

Aos 13 anos foi enviado para o Hospital Santa Maria com indicação para internamento em dermatologia por desnutrição grave face a disfagia quase total, com peso de 33.3kg (abaixo do percentil 5); altura de 158.8cm (percentil 50-75) e IMC de 13.2Kg/m² (abaixo do percentil 5). Para corrigir a disfagia foi efetuada uma dilatação esofágica que apenas resultou em dilatação parcial e consequente melhoria relativa. Ainda assim, um mês depois, apresentava uma disfagia considerável e realizou nova dilatação esofágica, desta vez bem sucedida que lhe permitiu aumentar o aporte nutricional e consequente aumento ponderal, 43Kg (percentil 10-25), 159cm (percentil 50-75cm) e IMC de 17Kg/m² (percentil 10-25). Durante o último ano a disfagia tem vindo a agravar, estando a ser considerada uma nova dilatação esofágica.

Por quadro depressivo passou a ser seguido por pedopsiquiatria onde foi medicado com clomipramina. Usa correção optométrica desde os quatro anos por astigmatismo e miopia.

Não tem outras alterações relevantes, nomeadamente alterações do desenvolvimento psicomotor ou cognitivo.

Atualmente está medicado com omeprazol, clomipramida, paracetamol, ibuprofeno e suplemento de ferro, ácido fólico e zinco. Aplica ácido fusídico em pomada nas lesões, toma flucloxacilina em suspensão oral e frequentemente é-lhe administrada penicilina benzatínica. Utiliza também antimicrobianos tópicos como a sulfadiazina de prata, peróxido de hidrogénio e clorohexidina, assim como, sucralfato, emolientes, corticoesteróides e antipruriginosos.

Aplica, nas lesões, rede de silicone não aderente (*Mepitel*[®]) ou gaze gorda, pensos de silicone não aderente (*Mepilex*[®], *Mepilex Ag*[®], *Mepilex border*[®]), compressas e ligaduras, malhas tubulares para manter posicionamento dos pensos (*Tubifast*[®]).

Ao exame objetivo apresenta um peso de 43Kg (percentil 10-25) e uma estatura de 159cm (percentil 75), IMC de 17Kg/m² (percentil 10-25) com bom estado geral. Salienta-se a presença de bolhas, erosões, cicatrizes atróficas retráteis e crostas nos ombros, parte superior do dorso, antebraços, pulsos, coxa direita, joelhos e tornozelos, algumas das quais com exsudado purulento.



Figura 2

As cicatrizes atróficas nos cotovelos, pulsos, joelhos, tornozelos, têm envolvimento articular e condicionam a amplitude articular. As mãos e os pés apresentam pseudosindactilia e algumas unhas distróficas. Na observação da cavidade oral apresenta microstomia e inúmeras cáries dentárias. Encontra-se apirético e sem organomegalias.

Analiticamente, monitorizando os últimos dois anos, é de salientar os seguintes parâmetros:

Hemograma, Bioquímica Soro:

	06-09-2011	21-05-2012	15-07-2013	18-10-2013
Contagem de eritrócitos (x 10¹²/L)	4.53	4.09	4.69	4.77
Hemoglobina (g/dL)	9	9.3	10.2	10.3
Hematócrito (%)	28.1	29	31.8	31.3
VGM (fL)	62	71	67.8	65.6
HGM (pg)	19.9	22.9	21.8	21.5
RDW (CV%)	15.7	16.2	18	16.6

Contagem Plaquetas (x10⁹/L)	430	464	373	382
Velocidade de Sedimentação (mm)	-	117	120	101
PCR (mg/dL)	11.2	4.41	-	6.18
Zinco (μmol/L)	-	8	9.2	9.3
Saturação da transferrina (%)	3	7	-	5
Proteínas totais soro (g/dL)	8.8	8.8	9	9.3
Folatos séricos (ng/mL)	3.4	3.5	-	-
Ferro sérico (ug/dL)	8.0	17	14.9	15.2
Vitamina B12 (pg/mL)	310	572	396	507
Cálcio sérico (mg/dL)	-	8.8	10	9
Fosfatase alcalina (U/L)	103	113	-	151
Fosforo (mg/dL)	5	5.1	5.4	4.9

De uma forma geral, analiticamente apresenta anemia microcítica hipocrômica, reticulocitose, trombocitose, velocidade de sedimentação e Proteína C reativa aumentadas assim como déficit de ferro, zinco e folatos que suplementa.

O último estudo contrastado do trânsito esôfago-gastro-duodenal realizado revelou estenose a nível do terço médio, com uma extensão longitudinal de cerca de 4cm que condicionava um compromisso significativo do lúmen esofágico. (Figura 3)



Figura 3

Foi efetuada dilatação esofágica através de balão TTS (*Through The Scope*) com controlo radioscópico. (Figura 4)

Fisiopatologia

A EBD, relativa ao caso descrito, é classificada em 2 subtipos major baseados na via de transmissão (autossómica vs. recessiva).¹

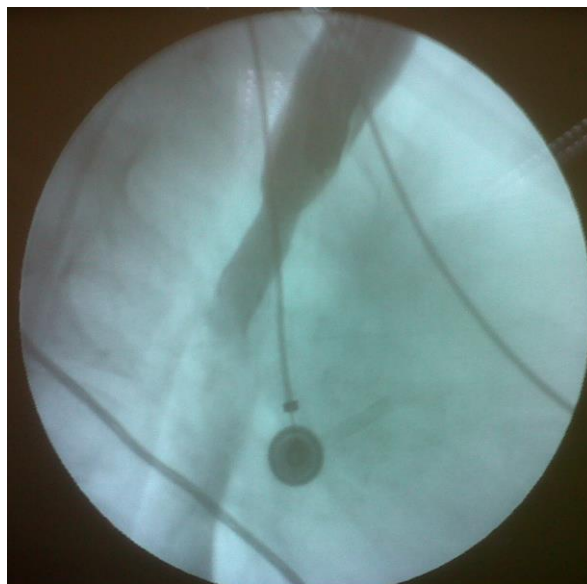


Figura 4. Pós-dilatação esofágica com balão TTS

No subtipo dominante (dEBD), o doente “protótipo” apresenta bolhas generalizadas ao nascer que com o tempo se associam a milia, cicatrizes atróficas (menos frequentemente hipertróficas), distrofia ungueal e lesões esofágicas recorrentes, que levam a disfagia progressiva devido à formação de zonas de estenose.⁸ Existem vários subtipos dEBD, que afetam desde zonas específicas da pele como a área pré-tibial a formas generalizadas.

O subtipo recessivo (rEBD), por sua vez, pode ser dividido em outros subtipos, sendo os mais frequentes o generalizado severo (anteriormente conhecido como *Hallopeau-Siemens rEBD*) e o *não-Hallopeau-Siemens rEBD*.

No subtipo generalizado severo, o doente “protótipo” apresenta bolhas generalizadas ao nascer, cicatrizes progressivas e mutilantes, úlceras na córnea com cicatrização atrófica, atraso no crescimento ponderal, anemia multifatorial, estenoses esofágicas⁸ e deformações debilitantes das mãos e dos pés (pseudosindactilia por exemplo.).⁹ As estenoses esofágicas surgem em cerca de 10% dos doentes aos dois anos e cerca de 90% aos 35 anos.⁸ É frequente microstomia e anquiloglossia grave que contribuem para a redução do aporte por via oral.

Pode ocorrer envolvimento renal, com insuficiência renal crónica após glomerulonefrite estreptocócica ou amiloidose renal que pode levar à morte em cerca de 12% dos afetados.¹⁰ Existe também o risco de cardiomiopatia (cerca de 4,5% aos 20 anos de idade)

Quase todos os doentes com rEBD generalizada severa acabam por desenvolver carcinoma espinocelular. A incidência é maior por volta da segunda década de vida e afeta cerca de 87% dos doentes com 45 anos. A maioria morre por metastização em cinco anos após o diagnóstico do primeiro carcinoma, apesar da sua possível remoção. Existe também, mas menos frequente, o risco de desenvolver melanoma (risco cumulativo de 2.5% aos 12 anos), no entanto sem que este resulte em metastização.¹¹

Figura 5. Características clínicas da EBD2

Dystrophic EB subtypes: Clinical summary (DDEB, generalized; RDEB, severe generalized; RDEB, generalized other)			
	DDEB, generalized	RDEB, severe generalized	RDEB, generalized other
Previous name or eponym	Pasini; Cockayne-Touraine	Hallopeau-Siemens	Non-Hallopeau-Siemens
Mode of transmission (usual)	AD	AR	AR
Onset (usual)	Birth	Birth	Birth
Skin distribution (predominant)	Generalized	Generalized	Generalized
Skin findings (frequency*)			
Blisters	2-3+	4+	3-4+
Milia	3+	4+	3-4+
Atrophic scarring	3-4+	4+	3-4+
Dystrophic or absent nails	4+	4+	4+
Granulation tissue	Absent	Rare	Absent
Scalp abnormalities	2+	3+	2+
Keratoderma	None	None	None
Other	"Albopapuloid lesions" (variable)	None	None
Relative inducibility of blisters	Variable	High	High
Extracutaneous involvement*†			
Anemia	1+	4+	2+
Growth retardation	Rare	4+	2+
Oral cavity			
Soft tissue abnormalities	3+	4+	3+
Enamel hypoplasia	Absent	Absent	Absent
Caries	Normal frequency	Excessive	Normal frequency
Gastrointestinal tract	2+	4+	3-4+
Genitourinary tract	Rare	Rare	Rare
Ocular findings	Absent	3+	2+
Pseudosyndactyly	Rare	4+	2+
Respiratory tract	Absent	Absent	Absent
Other	Absent	Glomerulonephritis; renal amyloidosis; IgA nephropathy; CRF; cardiomyopathy; delayed puberty; osteoporosis	Absent
Risk* by age 30 of:			
Squamous cell carcinoma	None	3+	2+
Malignant melanoma	None	1+	None
Basal cell carcinoma	None	None	None
Death related to EB	None	4+	2+

AD, Autosomal dominant; AR, autosomal recessive; CRF, chronic renal failure; DDEB, dominant DEB; DEB, dystrophic EB; RDEB, recessive DEB.
*Scale: absent or none, 1+, 2+, 3+, 4+.

O subtipo mais comum, *não-Hallopeau-Siemens rEBD*, tem um envolvimento semelhante da pele, mas menos agressivo. O risco de estenose esofágica, lesões na córnea e deformidades na mão e pés é também menor. No entanto o risco de carcinoma espinocelular é de 47,5% aos 65 anos, ainda assim o risco de morrer devido a metástases é menor.¹¹

Bases moleculares

A EB resulta de mutações em proteínas estruturais presentes nos queratinócitos a nível da membrana basal.²

De uma forma geral, a gravidade das lesões reflete o tipo de mutações presentes bem como a localização da proteína em questão.

Relativamente à EBD, todos os subtipos resultam de mutações a nível do gene *COL7A1* responsável pelo colagénio VII.¹² Na dEBD a mutação predominante é uma mutação *missense* que resulta na substituição do aminoácido glicina constituinte do colagénio VII. Como tanto o alelo mutado como o *wild-type* são expressos, algumas fibrilhas continuam intactas enquanto outras deixam de ser funcionais, resultando num fenótipo relativamente pouco grave.²

Na rEBD severa generalizada as múltiplas mutações possíveis resultam na formação prematura de codões terminais no gene *COL7A1*, levando à ausência das fibrilhas de ancoragem. Em formas menos graves da rEBD as mutações resultam na síntese defeituosa de colagénio VII e formação de fibrilhas de ancoragem anormais.²

O colagénio VII é responsável pela conexão da lâmina densa a placas de ancoragem nas papilas dérmicas, através de fibrilhas intersticiais de colagénio. Não parecem existir *hotspots* mutacionais, fazendo com que quase todas as famílias com EBD tenham um local e/ou tipo de mutação único.²

Diagnóstico

EB deve ser suspeita quando existe história de formação de bolhas e/ou erosões em zonas da pele desproporcionais ao grau de trauma aplicado.¹⁴

Crêterios de Diagnóstico

A história clínica bem elaborada aliada à experiência do examinador permite efetuar um diagnóstico clínico de EB numa criança que apresente as características já descritas. A apresentação clínica dos vários tipos de EB é muito particular, apresentando uma associação de características quase únicas. Ainda assim, para efetuar o diagnóstico definitivo de EB, o seu tipo e subtipo   necessário determinar o plano da membrana basal se formam as bolhas/lesões. Para isso é necessário recolher uma amostra de pele e que esta seja devidamente processada e analisada através de mapeamento antig nico por imunofluorescência (MAI) e/ou microscopia de transmissão eletr nica (MTE). A melhor forma de recolher uma amostra   através de uma pequena biópsia retirada de zonas da pele sem lesões que seja antes sujeita a uma ligeira tração rotat ria¹, evitando as palmas e as plantas dos p s devido à sua maior espessura.¹⁴ Embora tanto a MAI como a MTE pareçam ter a mesma importância diagnóstica, quando a amostra é propriamente processada e interpretada¹³, a MAI requer menos tempo, recursos e   de mais fácil acesso relativamente à MTE^{14,15}

A análise de DNA para subclassificação de DNA está reservada para diagnóstico pré-natal (e somente quando a mutação já tenha sido identificada na família) ou para terapêutica pr -implantat ria.²

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial desta doença tem que ser efetuado o mais precocemente possível, permitindo excluir patologias que possam ter cura ou tratamento específico.

No período neonatal,   necessário ter em conta outros diagnósticos como: ictiose epiderm litica, “incontinentia pigmenti”, aplasia cong nita da cútis, hipoplasia dérmica focal, porfíria eritropoética cong nita, mastocitose bolhosa, pênfigo neonatal “vulgaris” e “gestationis”, possível infeção in útero *por herpes simplex*, especialmente se não existir

história familiar de uma “doença bolhosa”, ou os achados serem muito atípicos para EB.² É essencial excluir lesões devido a sucção.

Em crianças e adultos considerar algumas doenças autoimunes como dermatose por IgA linear, EB adquirida ou pênfigo.¹⁴

Terapêutica

Embora seja uma área de investigação ativa, não existe uma terapêutica específica para a EB, sendo esta uma terapêutica de suporte, incluindo tratamento das lesões e prevenção e tratamento de complicações.¹⁶ O tratamento destes doentes engloba uma equipa multidisciplinar.

Existem determinados procedimentos com vista a diminuir a morbilidade destes doentes. O banho pode ser doloroso para doentes com lesões ativas, podendo, no entanto, ser reduzida através da salinização da água e efetuado em água tépida.¹⁶

Os pensos para as lesões devem ser de silicone não aderente para que estes absorvam os exsudados. Podem ser colocados durante vários dias e são de fácil remoção. As lesões infetadas devem ter os pensos trocados com maior frequência e devem ser tipos específicos de pensos.¹⁶

As lesões podem ser facilmente infetadas por agentes bacterianos como o *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus sp.* ou a *Pseudomonas aeruginosa*. Sinais locais como a não cicatrização das lesões, exsudado aumentado, rubor, tecido facilmente friável, cheiro fétido, edema da pele circundante, ou sinais sistémicos como febre, cansaço ou linfadenopatia sugerem infeção e requerem tratamento.¹⁶ Podem ser aplicados agentes tópicos antissépticos, como compressas com lixívia ou preparações com prata diluída e antibióticos. Estes devem ser usados com moderação para evitar a indução de bactérias resistentes. Podem ser necessários antibióticos sistémicos em lesões mais graves.¹⁶

Terapêuticas experimentais:

Existe investigação no tratamento da EB que passa pelo desenvolvimento de terapêuticas genéticas, proteicas e celulares que visam os defeitos moleculares característicos da EB.

As estratégias da terapêutica genética incluem a transferência de locus genômicos, transferência de cDNA, ex-vivo e in vivo e correção genômica por *SMaRT (spliceosome-mediated RNA trans-splicing)*.¹⁷

As terapêuticas celulares incluem terapia com fibroblastos, transplantação de medula óssea¹⁸ e terapêutica com células estaminais.¹⁶

Prognóstico

O prognóstico da EB depende muito do tipo e subtipo da doença. Doentes com EBS e dEBD têm uma esperança média de vida normal. Doentes com EBJ têm um risco de mortalidade elevado durante os primeiros anos de vida. Os doentes com rEBD, em particular aqueles com rEBD generalizada severa, têm um risco de mortalidade muito aumentado¹, sendo o carcinoma espinocelular metastizado e a insuficiência renal as principais causas de morte. A esperança média de vida destes encontra-se entre os 30 e os 40 anos.¹⁶

Discussão

O Pedro foi diagnosticado com Epidermólise Bolhosa Distrófica Recessiva (rEBD), do subtipo generalizado severo. Este diagnóstico foi feito clinicamente com base nas características das lesões, presença de pseudosindactilia, cicatrizes atróficas com diminuição da amplitude articular, microstomia e estenose esofágica.

O Pedro apresenta desde o período neonatal bolhas, erosões e crostas nos ombros, região interescapular e nuca, antebraços, pulsos, coxas, joelhos e tornozelos, pseudosindactilia, cicatrizes atróficas com diminuição da amplitude articular, estenose

esofágica e microstomia. Estas lesões foram evoluindo ao longo do tempo, em zonas de contacto ou fricção constante, potenciando um estado permanente de inflamação.

Embora as características clínicas desta doença sejam quase patognomónicas, apenas através da biópsia da pele com respetiva histologia, em centros creditados, utilizando MAI, MTE ou análise genética se pode fazer o diagnóstico definitivo. No caso do Pedro, não foi realizada a classificação da doença através de MAI, MTE ou análise genética porque o Pedro apresentava praticamente todas as características de um doente protótipo com rEBD severa que, aliadas à evolução da doença e extensão da área corporal afetada, permitiram o diagnóstico.

A inflamação característica das lesões afeta sistemicamente estes doentes levando a um aumento generalizado dos parâmetros inflamatórios como a trombocitose, elevação da velocidade de sedimentação e proteína C reativa.

Como descrito no caso clínico, o Pedro utiliza diariamente agentes antissépticos tópicos, antibioterapia local e sistémica. Apesar da terapêutica antimicrobiana instituída, apresenta lesões infetadas há vários meses, dificultando a cicatrização e contribuindo para a formação de cicatrizes atróficas.

A dor é uma constante nestes doentes, pelo que a administração de analgésicos é, frequentemente, necessária. A associação de analgésicos com anti-inflamatórios não esteroides é benéfica e, em casos de dor mais grave, podem ser usados analgésicos opióides.¹⁶ O Pedro efetua diariamente paracetamol e ibuprofeno com o objetivo de diminuir a dor constante e a inflamação das lesões.

A nível nutricional, estes doentes requerem uma vigilância apertada e regular com dosagem sérica de ferro, zinco, vitamina B12, vitamina A e ácido fólico e caso seja necessário deverão ser suplementados. Devem fazer também suplementos de vitamina D e cálcio mesmo com aporte normal de laticínios¹⁶, uma vez que, a falta de mobilidade, muito frequente nestes doentes e o mau estado nutricional¹⁹, aumentam o risco de fratura.

Devido ao estado hipermetabólico e perdas de fluidos pelas lesões, estes doentes requerem, diariamente, um grande aporte hídrico, energético e proteico, de minerais e

vitaminas para suportar o metabolismo aumentado e as perdas a nível das lesões. Ainda que os níveis séricos destes dois metais sejam relativamente baixos, o Pedro toma diariamente suplemento de ferro e zinco.

Em doentes com EB, em especial aqueles que têm lesões de uma forma regular, a anemia desenvolve-se como resultado da inflamação crónica, perdas hemáticas pelas lesões cutâneas/mucosas e devido à má absorção de ferro e outros micronutrientes.¹⁶ Tipicamente, apresentam uma anemia microcítica hipocrómica, que corresponde ao caso descrito.

Devido à afeção do tubo digestivo, em especial dos dois terços superiores do esófago, a presença de estenose pode levar a disfagia e consequente diminuição do aporte nutricional ou mesmo à sua impossibilidade. Para tal, como já descrito, podem ser necessárias dilatações esofágicas. O Pedro realizou, desde os cinco anos de vida, várias dilatações esofágicas que lhe permitiram manter o aporte por via oral. Estas dilatações consistem na introdução de um balão TTS (*Through The Scope*) com controlo radioscópico e consequente dilatação. Embora estas dilatações tenham sido relativamente bem sucedidas, acabam invariavelmente por recidivar com a evolução da doença.

Em casos extremos pode ser necessária gastrostomia em crianças que requeiram suplementos alimentares durante longos períodos ou que esteja impossibilitada a via oral.

É necessário acompanhamento em medicina dentária com regularidade, uma vez que os defeitos do esmalte levam, frequentemente, à formação de cáries dentárias mesmo tendo uma boa higiene oral. Esta é essencial prevenindo infeções e complicações da cavidade oral e pode ser feita simplesmente com uma solução salina, evitando soluções com álcool.

O olho também pode ser afetado e a formação de lesões oculares, como erosões na córnea e blefarite crónica é frequente. Nestes casos a oclusão com penso ocular pode ser benéfica. O Pedro apenas sofre de erros refração, usando para estes correção optométrica com sucesso.

Como em qualquer doença congénita incapacitante, a componente psicológica é muito relevante associando-se, muitas vezes, a quadros depressivos, principalmente com a

entrada na adolescência. A deformação dos membros e a afeção do rosto afetam a imagem destes doentes interferindo com a sua autoestima. O Pedro, como qualquer outro adolescente, começou a dar valor à sua imagem, sentindo-se inferiorizado e limitado devido à sua condição. Tem insónia inicial e, por vezes, sente-se mais triste, com um humor mais negativo. Passou a ter acompanhamento regular pela pedopsiquiatria e a realizar como farmacoterapia um antidepressivo (clomipramina) diariamente.

Prognóstico do doente

O prognóstico da EB depende muito do seu tipo e subtipo. Como já descrito, doentes com rEBD, em particular aqueles com rEBD generalizada severa têm um risco de mortalidade elevado devido à sua grande morbilidade: as lesões são em grande número, muito extensas e as suas complicações são muito frequentes. Como referido, as lesões consecutivas e a inflamação persistente acabam quase, invariavelmente, por levar ao desenvolvimento de carcinoma espinocelular com consequente metastização. O risco oncológico aumentado leva a que seja feito obrigatoriamente uma vigilância apertada destes doentes. O risco infeccioso é elevado devido ao grande número de possíveis portas de entrada e a existência constante de lesões, aliado à facilidade de adquirir um patógeno resistente aos fármacos usados por ele. É igualmente essencial, vigiar possíveis complicações renais e cardíacas, que frequentemente são responsáveis pela elevada mortalidade destes doentes.

Conclusão

Como é possível concluir neste caso clínico, esta é uma doença rara, mas devido à gravidade e à afeção precoce destes doentes aliada à sintomatologia e condicionantes no estilo de vida, torna imprescindível um diagnóstico correto. A esperança média de vida oscila desde normal, na EBS, a bastante reduzida como nos casos de rEBD, dependendo da morbilidade associada e respetiva monitorização ao longo da evolução da doença. A única terapêutica disponível ainda é insuficiente, pelo que se torna necessário investimento na investigação nesta rara condição clínica.

Agradecimentos

À Dra. Ana Paula Mourato, por aceitar ser minha orientadora e pela disponibilidade e orientação indispensáveis durante a elaboração deste trabalho.

À Dra. Carolina Gouveia, por ter disponibilizado os dados clínicos do doente.

Referências bibliográficas

- [1] Fine JD. Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 May 28;5:12. doi: 10.1186/1750-1172-5-12. Review. PubMed PMID: 20507631
- [2] Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Bruckner-Tuderman L, Heagerty A, Hintner H, Hovnanian A, Jonkman MF, Leigh I, McGrath JA, Mellerio JE, Murrell DF, Shimizu H, Uitto J, Vahlquist A, Woodley D, Zambruno G. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jun;58(6):931-50. doi: 10.1016/j.jaad.2008.02.004. Epub 2008 Apr 18. PubMed PMID: 18374450.
- [3] Shimizu H, Sato M, Ban M, et al.: Immunohistochemical, ultrastructural, and molecular features of Kindler syndrome distinguish it from dystrophic epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1997, 133:1111-1117.
- [4] Fine JD, Johnson LB, Suchindran C, Moshell A, Gedde-Dahl T: The epidemiology of inherited EB: findings within American Canadian and European study populations. Edited by Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A. *Epidermolysis Bullosa: Clinical, Epidemiologic, and Laboratory Advances, and the Findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry* Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1999::101-113.
- [5] Fine JD: Epidemiology and the study of genetic diseases. Edited by Grob JJ, MacKie R, Stern R, Weinstock M. *Epidemiology and prevention of skin diseases* London: Blackwell Science; 1996.
- [6] Fine JD, Johnson LB, Suchindran C, Carter DM, Moshell A: The National Epidermolysis Bullosa Registry: organization, goals, methodologic approaches, basic demography, and accomplishments. Edited by: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A. *Epidermolysis Bullosa: Clinical, Epidemiologic, and Laboratory Advances, and the Findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry* Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1999:79-100.
- [7] Fine JD, Johnson LB, Suchindran C, et al.: Cutaneous and skin-associated musculoskeletal manifestations of inherited EB: the National Epidermolysis Bullosa

Registry experience. Edited by: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A. Epidermolysis Bullosa: Clinical, Epidemiologic, and Laboratory Advances, and the Findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1999:114-146

[8] Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C: Gastrointestinal complications of inherited epidermolysis bullosa: cumulative experience of the National EB Registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008, 46:147-158.

[9] Fine JD, Johnson LB, Weiner M, et al.: Pseudosyndactyly and musculoskeletal deformities in inherited epidermolysis bullosa (EB): experience of the National EB Registry, 1986-2002. *J Hand Surg (British and European Volume)* 2005, 30B:14-22.

[10] Fine JD, Johnson LB, Weiner M, et al.: Inherited epidermolysis bullosa (EB) and the risk of death from renal disease: experience of the National EB Registry. *Am J Kidney Dis* 2004, 44:651-660.

[11] Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Li KP, Suchindran C: Inherited epidermolysis bullosa (EB) and the risk of life-threatening skin-derived cancers: experience of the National EB Registry, 1986-2006. *J Am Acad Dermatol* 2009, 60:203-211.

[12] Varki R, Sadowski S, Uitto J, Pfendner E: Epidermolysis bullosa. II. Type VII collagen mutations and phenotype/genotype correlations in the dystrophic subtypes. *J Med Genet* 2007, 44:181-192.

[13] Fine JD: Comparative analysis of the accuracy of four laboratory techniques for the diagnosis and subclassification of inherited epidermolysis bullosa: a study based on 575 consecutive cases initially examined by specialized immunohistochemistry from 1983 to 1992. The University of North Carolina at Chapel Hill; 1992.

[14] Bruckner A L, Murrell D F, Diagnosis of epidermolysis bullosa 2013: Uptodate.com

[15] Intong LR, Murrell DF. Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostic criteria and classification. *Clin Dermatol.* 2012 Jan-Feb;30(1):70-7. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.03.012. Review

- [16] Murrel D F, Intong L. Overview of the management of epidermolysis bullosa; 2013: Uptodate.com
- [17] Titeux M, Pendaries V, Hovnanian A. Gene therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010; 28:361.
- [18] Uitto J, Has C, Bruckner-Tuderman L. Cell-based therapies for epidermolysis bullosa - from bench to bedside. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10:803.
- [19] Fewtrell MS, Allgrove J, Gordon I, et al. Bone mineralization in children with epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2006; 154:959.
- [20] Habif TP. Vesicular and bullous diseases. In: Hodgson S, Cook L, editors. *Clinical Dermatology: a color guide to diagnosis and therapy*. St. Louis: Mosby; 2004